

特集解説：超音波の治療への応用（音響化学療法）

音響化学効果を利用した癌治療へのアプローチ

梅村 晋一郎*

Sonodynamic Approaches to Tumor Treatment

Shin-ichiro UMEMURA*

1. 序にかえて：超音波の生体作用

波動の性質を利用し、物理的に限定した領域にその生体作用を発生させて治療効果を得るアプローチとして、電磁波や粒子線の応用と超音波の応用とがある。放射線以外の電磁波は、フォーカス効果を得るために人体の寸法より十分に短い波長を用いると、生体中の減衰係数が大きすぎて焦点まで到達する前に減衰してしまい、逆に減衰係数が充分小さな電磁波を選ぶと、その波長が人体の寸法以上となり、フォーカス効果が得られないという難点がある。また、放射線は、波長が短く、減衰係数も小さいが、コヒーレントなフォーカスが現在の技術では困難なため、ビーム上腫瘍外における副作用を除くことが原理的に難しい。これに対して、粒子線は、ブラッグピークを利用し、伝播経路上の特定の深さにおいて、そのエネルギーの多くを生体に作用させることができるが、この効果を十分に大きくするには、原子番号の大きな粒子を用いなければならない、ますます巨大な装置が必要となる。

一方、超音波は、人体という媒体に対して、その波長と減衰係数の関係が適切である。すなわち、人体の寸法より2～3桁短い波長を持つ周波数1 MHz程度の超音波が人体の寸法の軟部組織を伝播する間の減衰が、1～2桁程度にとどまる。これは、超音波フォーカスにより補償できる範囲の減衰である。このため、腫瘍が体表からある程度離れていても、これに対して適切な深さと大きさを持ち、かつ、必要な強度を持つフォーカスを形成することが、原理的にも、実現するのに必要な装置規模としても、比較的容易にできる。

このような特長を持つ超音波の生体作用は、図1のようにおおまかに分類できる。これらは、微小気泡の関与する

作用とそうでない作用とに大きく分けられる。

微小気泡の関与を前提としない作用のうち、図1(a)は、生体組織の超音波吸収による加熱作用である。これを用いた治療法は、超音波照射時間が生体の熱伝導や血流による冷却の熱的時定数より短い加熱凝固療法[1-4]と、それより長いハイパーサーミア[5]に分類される。上記の超音波の特長を最も生かした前者の手法は、HIFU (high intensity focused ultrasound) と呼ばれ、半世紀以上にわたって研究されてきた。1990年代に入って、前立腺疾患の経直腸的治療法として臨床的に実用化した[6]。図1(b)は、超音波振動による機械作用である。すでに普及している超音波理学療法は、これを用いた治療法に基づくと考えてよい。1980年代に、血栓溶解剤の効果が超音波照射によって強調されることが報告され[7, 8]、1990年代に入って、脳血栓を対象とした実用化研究が進められている[9]。また、骨治療が超音波照射によって促進される効果も報告され、1990年代後半に入って、臨床的に実用化された。

軟部組織や水と同じ音響インピーダンスを持つ一様な媒質中では、超音波による歪や変位はわずかで、超音波強度1 W/cm²のとき、相対歪は高々0.01%程度にすぎないが、

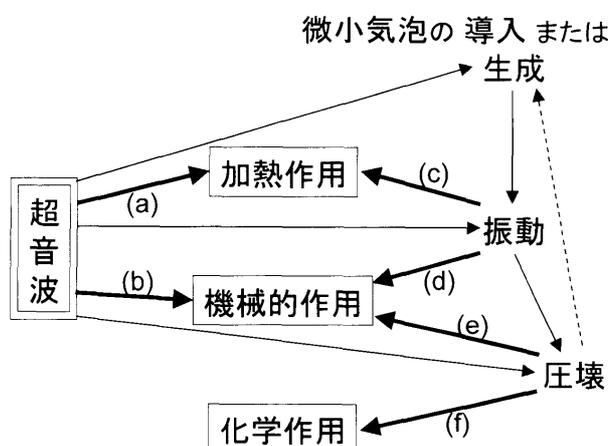


図1 超音波の生体作用

* 京都大学医学部保健学科

School of Health Science, Faculty of Medicine, Kyoto University

媒質に微小気泡が含まれると状況は一変する。気体の音響インピーダンス ρc は、水や生体に比べてはるかに小さく、例えば、体温における 1 気圧の空気の比重 ρ は水の 1/900、音速 c は 0.24 倍であり、従って $\rho c = 40 \text{ g/s/cm}^2$ は水の 1/4,000 にすぎない。その結果、同じ超音波強度における粒子速度は水の 60 倍となり、相対歪は 250 倍にもなる。すなわち、 1 W/cm^2 程度の超音波強度においても、相対歪が数%程度にもなり得る。このため、軟部組織や水の中に微小気泡が存在することにより、その周辺の大きな粒子速度により機械的作用が生じやすくなる。さらに、気泡の共振周波数が、超音波周波数に近くなると、粒子速度の振幅は顕著に大きくなる。気泡の振動は、体積弾性率が小さい気泡内部の気体による復元力と、比重が大きい外側の液体による慣性力により成立しているため、 $1 \mu\text{m}$ 程度の著しく小さな寸法で、医療に用いられる MHz 域の超音波に共振する。これらの結果、一般に、微小気泡の存在により超音波の作用は顕著に増幅される。

このような働きをさせるための微小気泡を生体中に存在させるには、語源的な狭い意味のキャビテーション現象により、超音波照射によって発生させる方法に加えて、安定化させた微小気泡を投与する方法がある。最近、造影用マイクロバブル製剤が出現して、後者が特殊な技術ではなくなり、生体中に再現性よく微小気泡を存在させることが可能になった。

図 1(d) と (e) は、このような微小気泡が、超音波照射により大振幅で振動したり、急速に圧壊するときに生じる機械的作用である。この作用を用いた治療法としては、マイクロバブル製剤を使用した遺伝子導入が、1990 年代後半に入って、多くの研究者により研究されるようになった [10]。図 1(c) は、微小気泡が、超音波照射により大振幅で振動して超音波エネルギーを熱に変換することにより、加熱作用が増幅される効果で、2000 年代に入って、報告されるようになった [11]。

図 1(f) は、超音波照射を受けて微小気泡が急速に圧壊するとき、物質が音響化学的に活性化することにより生ずる作用である。この活性化は、気泡内部の気体が断熱的に圧縮されることにより生じる局所的な高温によるものである。他の熱的作用や機械作用とは異なり、この音響化学作用には、微小気泡が必須である。これは、多くの光化学効果において、電磁波が、1 フォトンにより 1 分子を励起するに足るエネルギーを持つものに対し、波動としての超音波は、時間的・空間的にはるかに希薄なエネルギーしか持たないため、それを、時間的・空間的に蓄積して一気に放出する媒体が必要なためである。この作用を用いた音響化学療法は、1990 年頃に、基礎的な研究結果に基づいて筆者らとその可能性を提唱し [12]、最近、その臨床適用例が報告された。

さて、前立腺癌などの治療法として臨床的実用化が本格

化している HIFU による加熱凝固治療の特徴は、前述のように、集束超音波の特長を生かしている点にある。すなわち、生体の超音波吸収により発生した熱が熱伝導や血流によって拡散してしまう以前の短時間のうちに焦点付近の生体組織を凝固温度以上に加熱するため、凝固領域をフォーカル・スポットに限局できることである。周波数数 MHz、F 値 1 程度の集束超音波を用いる場合、そのフォーカル・スポットの体積はわずか 1 mm^3 程度である。フォーカル・スポット体積すなわち凝固体積が小さいことは、優れた空間的選択性を意味する一方で、単位時間あたりの凝固体積が小さいこと、すなわち、治療のスループットが低いことを意味する。フォーカル・スポットを移動しながら次々と超音波照射できないのは、フォーカル・スポットと超音波音源の間にある生体組織の過熱を防ぐ冷却時間が必要なためである。

このような、HIFU による治療の持つ、その特長の裏返しともいえる治療スループットの課題を解決するために、いくつかのアプローチが研究されているが、その 1 つとして、治療目標である生体組織の超音波に対する感度を局所的に増加させるアプローチがある。図 1 中に示した微小気泡と超音波との相互作用を利用する方法は、このアプローチとして最適であると考えられる。以下、本稿では、図 1(f) の効果を利用する狭義の音響化学療法について述べる。

2. 音響化学作用の素過程

音響化学作用の発生においてキーとなる微小気泡の呼吸的振動について考える。その共振周波数は、気泡の大きさにほぼ反比例し、水中の気泡の場合、その直径は、その共振周波数の音波の持つ波長の約 1/250 である。周波数 1 MHz を例にとると、共振する気泡の直径は約 $6 \mu\text{m}$ で、音波の波長 1.5 mm に比べて桁違いに小さい。このように、気泡が寸法の割合に著しく低い共振周波数を持つのは、この共振現象が、液相の比較的大きな慣性力と気相の比較的小さな復元力とにより成立しているためである。共振周波数の音場におかれた微小気泡は、振動振幅が破綻的に急増して、多くの場合、潰れてしまう。この現象は、圧壊型キャビテーションと呼ばれ、このとき条件が揃えば音響化学作用を生ずる。

音響化学作用発生に至る圧壊型キャビテーションの素過程は、

- (i) 微小気泡を生成するか導入する過程
- (ii) 微小気泡が共振し、圧壊する過程
- (iii) 圧壊時に発生するエネルギーを化学増感する過程

の 3 段階に大別される。(i) のうち、微小気泡を導入するには、前述のような安定化マイクロバブル製剤を用いる方法がある。ところが、ミクロンオーダーの大きさがあると、血管壁を越えて細胞間液まで到達するのが難しいため、治

療目的患部が血管壁にない限り、この方法によるのは困難である。この点は、図1(c)の作用を利用する熱的治療の場合には治療目的患部が、血管壁付近で発生した熱が伝導する範囲にあれば有効であるのと対照的である。以下本節では、(i)のうち安定化マイクロバブルによらずに微小気泡を生成する場合に限定して記述する。

安定化層を持たない気泡の表面張力は気泡径に反比例し、気泡が小さくなるほど大きくなり、気泡を押し潰す方向に働く。そこで、安定化マイクロバブルによらない場合には、その表面張力に打ち勝って微小気泡を生成する(i)の過程が、微小気泡を共振させ圧壊する(ii)の過程のよりも難度の高い過程となる。キャビテーション閾値と呼ばれるキャビテーションを発生させるのに必要な超音波強度が、通常(ii)ではなく、(i)の過程に必要な超音波強度を意味するのはそのためである。

比較的低い超音波強度において、微小気泡を生成することのできる、すなわち(i)の過程を導くことのできる音場について、次に説明する。

3. 音響化学作用を効率的に導く音場

超音波洗浄槽やソノケミストリ（音響化学）の研究に用いられる超音波照射槽など音響キャビテーションを必要とする装置では、定在波音場が用いられている。定在波音場が音響キャビテーションの効率的発生に有利な理由は次のように考えることができる。定在波音場中の気泡、正確には共振気泡よりも小さな気泡は、音圧の腹に向けて輻射圧を受ける。これは、気泡は体積弾性率がまわりの液体よりも小さいので、音圧振幅の大きな位置に移動した方が系全体の歪エネルギーが小さくなるからである。音圧の腹へ移動した微小気泡は、大きな音圧振幅下で急速に成長する。そして、共振気泡の大きさに近くまで成長すると振動振幅が著しく増加し、破綻的に圧壊するわけである。

一方、超音波の集束効果を利用して空間的選択性を得ようとするれば、人体の寸法に比べ十分に短い超音波波長を選択せざるを得ないので、定在波音場の適用するのは原理的に難しい。そこで、適用可能部位の範囲が広い音響化学療法を実現するためには、定在波音場に依存することなく進行波音場においても音響化学的に有効なキャビテーションを効率的に導くことのできる超音波照射方法が必要である。これには、基本波に第2高調波を重畳して照射する第2高調波重畳法が有効である。以下にこれを説明する。

超音波照射により生じた微小気泡からは、照射超音波の周波数成分とその高調波だけでなく、さらにその分数倍の周波数を持つ分調波が放射される。このことは逆に、調和関係にある複数周波数の超音波を同じ対象に同時照射することにより、キャビテーションの生成に影響を与えることのできる可能性を示唆している。このような考えに基づき、最も簡単な組合せとして基本波に第2高調波を重畳し

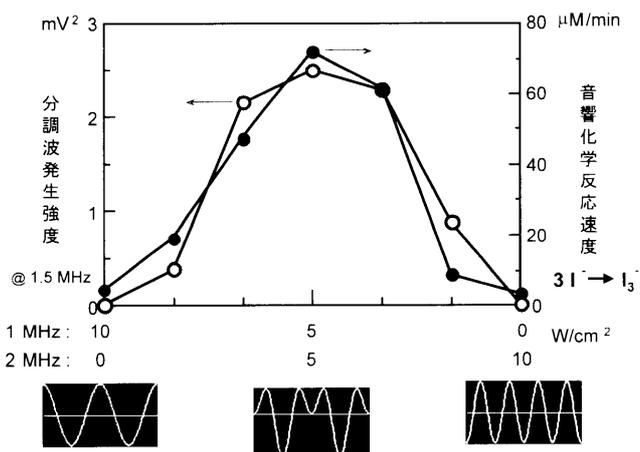


図2 第2高調波重畳によるキャビテーションと音響化学反応の促進

た場合について、その効果を調べた結果を以下に述べる[13].

実験には、ヨウ素イオン I^- が音響化学的に酸化されて沃素 I_2 が遊離する反応を選んだ。ヨウ化カリウムKIと触媒として働く抱水クロラール $CCl_3CH(OH)_2$ とを1Lあたり0.1 Mずつ溶解し、空気飽和させた水溶液を反応溶液とした。この反応溶液を超音波透過性のよいポリエチレンフィルム製の袋に入れて脱気水中に吊し、進行波音場において1 MHzと2 MHzの超音波を同時に照射した。酸化反応の進行は、波長350 nmにおける吸光度により定量化した。超音波照射中に反応溶液から2次的に発生する超音波は、帯域の広いハイドロフォンにより検出し、それ周波数分析して音響キャビテーションの物理的指標である分調波強度を求めた。得られた音響化学反応速度と分調波(1.5 MHz)強度を、図2の縦軸に示す。横軸上では、基本波(1 MHz)と第2高調波(2 MHz)の合計強度を一定とし、その比を段階的に変化させてある。参考までにその音圧波形を模式的に示した。1 MHzにおいても2 MHzにおいても単一周波数では、音響化学的に有効なキャビテーションを発生させることのできない低い超音波強度においても、第2高調波重畳法によれば、音響化学効果が効率的に発生している。特に両者の強度比が1:1のとき最大の効率を示し、分調波強度と音響化学反応速度はともに最大値を示している。

基本波と第2高調波との相乗効果は、第2高調波の基本波に対する位相に顕著に依存し、特に、負側の最大振幅が強調される位相関係の付近において大きく、その反対の位相関係では、音響化学的に有効なキャビテーションを強調するどころか、むしろ抑制した。

4. 音響化学的な腫瘍の治療に要求される化学物質

腫瘍を、図1(f)の意味で音響化学的に治療するために必要な化学物質に要求される特性は、

- (1) 音響キャビテーション気泡圧壊時に生ずるエネルギーを受けて化学的に抗腫瘍活性化する音響化学的抗腫瘍活性
- (2) 音響化学的に有効なキャビテーション気泡の生成を助ける音響キャビテーション促進作用
- (3) 腫瘍に選択的に集積する腫瘍集積性

の3つである。このうち、(1)の音響化学活性は、図1(f)の效果を利用する狭義の音響化学療法に必須である。(2)の音響キャビテーション促進作用は、定在波音場に依存しない音響化学療法を可能とする場合に望ましい作用である。(3)の腫瘍集積性による選択性は、超音波フォーカスによる幾何学的選択性と相乗的選択性による、安全性の高い音響化学療法の実現に必要である。

(1)の音響化学的抗腫瘍活性を持つ物質の探索は、定在波音場を利用して音響キャビテーションを効率よく発生させる実験系により可能である。図3は、水溶液に懸濁した

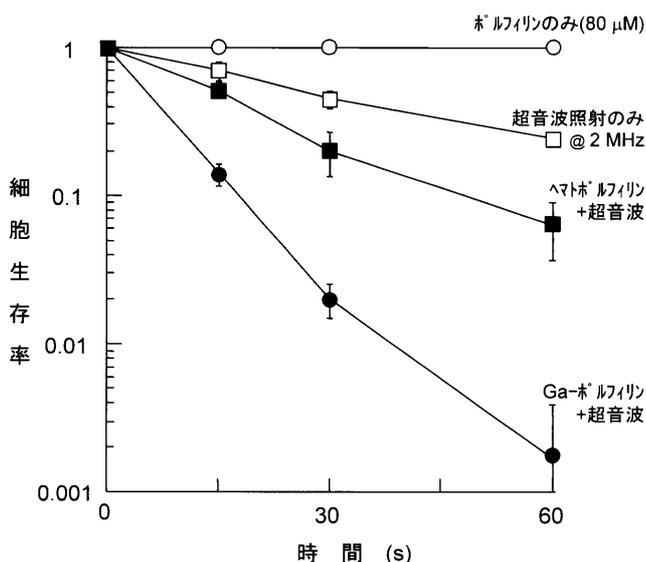


図3 ポルフィリン化合物の音響化学的抗腫瘍活性

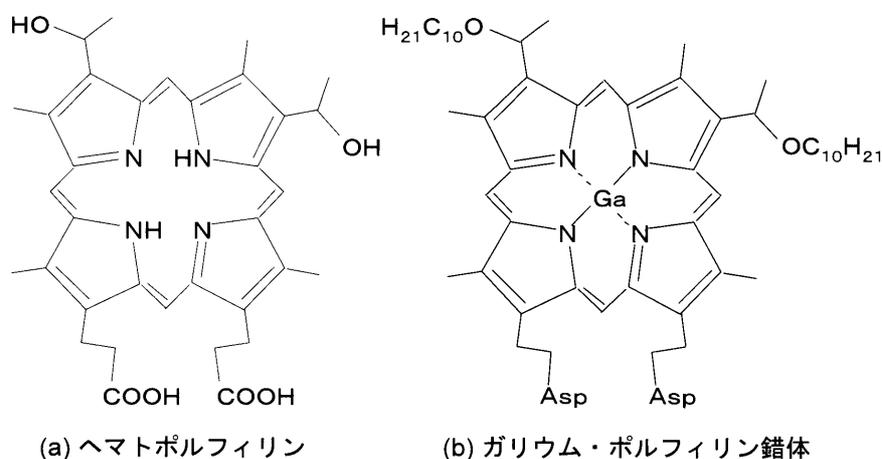


図4 音響化学的抗腫瘍活性を持つポルフィリン化合物の化学構造

腫瘍細胞について、超音波照射 (2 MHz) による生細胞の減少を観察し、薬物添加の效果を調べた結果である。多くの種類の化学物質について調べた結果、図4に化学構造を示したようなある種のポルフィリンが、化学物質単独の殺細胞効果が無視できる濃度において、超音波の殺細胞效果を特によく増幅することが判明した[14, 15]。図3中、殺細胞速度において、ヘマトポルフィリンは約2倍、ガリウム・ポルフィリン錯体は、1桁ちかく増幅していることが示されている。これらポルフィリンと超音波の相乗効果は、

- ① 活性酸素の寿命が1桁ほど長くなる重水中で倍増する
- ② ヒスチジンなどの活性酸素消去剤によって減少する
- ③ 空気のかわりに窒素により飽和した液中では消滅する

ことなどから[16]、超音波がポルフィリンに関与して発生した活性酸素の強力な酸化作用により生じていると考えられる。

このガリウム・ポルフィリン錯体には、(3)の腫瘍集積性が与えられている。親水性と親油性をあわせもつ両親媒性物質が血中に投与されると、動脈系を通じて組織に入り、リンパ系を通じて組織から排出される。腫瘍では、正常組織に比べてリンパ系の発達が不十分なため、両親媒性物質は、血中をまわるうちに腫瘍に集積する傾向を持つ。このガリウム・ポルフィリン錯体には、親水性を側鎖のアスパラギン酸基により与え、それとバランスする親油性を側鎖のアルキル基の長さを最適化して与えることにより、腫瘍に集積するのに適した両親媒性を与えられている。

このガリウム・ポルフィリン錯体を用い、定在波によらず進行波音場において第2高調波重畳法により、マウス皮下腫瘍を治療する実験を行った。図5に示すように、マウスが自然呼吸可能な状態で皮下腫瘍を脱気水中に沈め、基本波 (0.5 MHz) に第2高調波 (1 MHz) を重畳した F 値

およそ1の集束超音波を照射した。図6と図7は、その結果を示したものである[17]。マウス3匹よりなるいずれの群についても、図6では、ガリウム・ポルフィリン錯体5 mg/kgを超音波照射24時間前に投与した。超音波照射群では、合計超音波強度を一定(16W/cm²)として基本波単独および第2高調波単独の場合と比較した。いずれの周波数も単独周波の場合には、超音波非照射群と比較して、ほとんど治療効果が認められなかった。これに対し、第2高調波重畳法を適用した群では、腫瘍の成長が著しく抑制された。

一方、図7は、この第2高調波重畳照射とガリウム・ポ

ルフィリン錯体投与との相乗効果を確認した結果である。ガリウム・ポルフィリン錯体投与後第2高調波重畳照射群に上記の腫瘍成長抑制効果が見られるのに対し、ガリウム・ポルフィリン錯体投与単独群や第2高調波重畳照射単独群では、無処置群と比較して、ほとんど治療効果が認められなかった。以上により、第2高調波重畳法とポルフィリン系物質の組合せによる音響化学の有効性が確認された。

音響化学的生物活性を有することが明らかになってきた[18-20]これらポルフィリン系物質は、いずれも光化学的生物活性を有することが知られている。両活性の強さは必

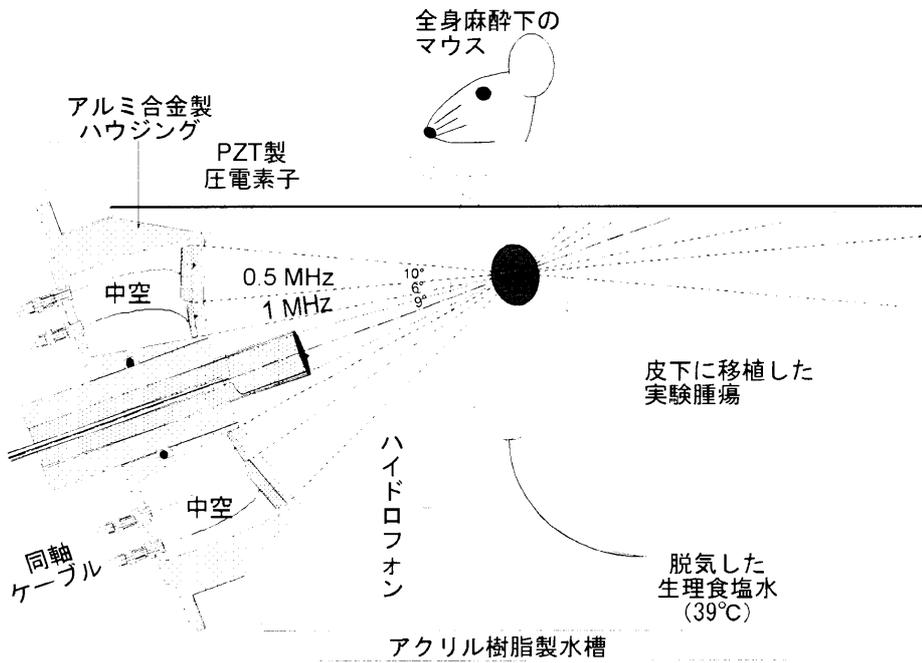


図5 第2高調波を重畳した集束超音波を小動物に照射する実験系

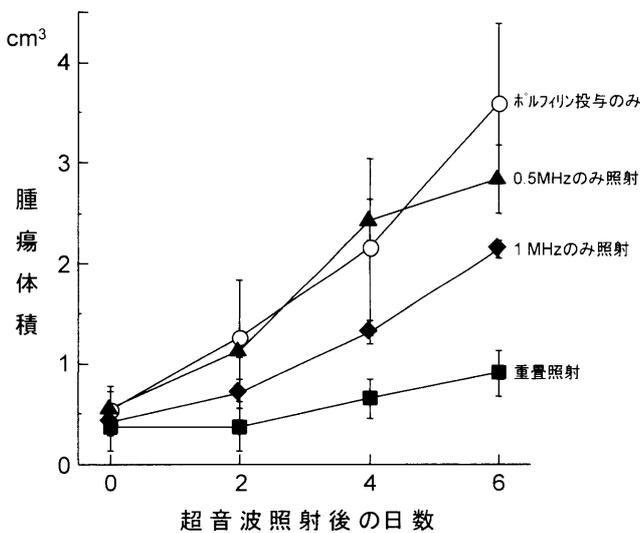


図6 ガリウム・ポルフィリン錯体を用いた音響化学的治療における第2高調波重畳の効果

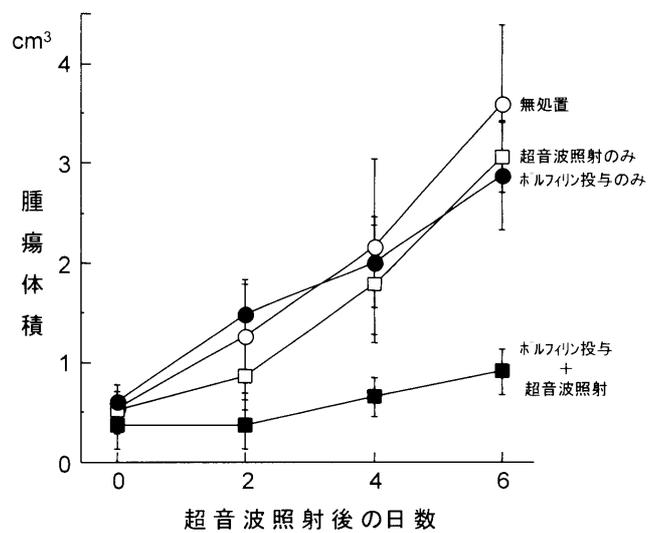


図7 第2高調波重畳照射とガリウム・ポルフィリン錯体の音響化学的治療における相乗効果

ずしも単調な関係にはないが、このことは、これらポルフィリン系物質の音響化学的生物活性のメカニズムについて重要なヒントになる。音響キャビテーションを生ずる超音波照射条件下では、条件が揃えばソノルミネッセンスと呼ばれる発光現象が観察される。発光スペクトルは一般にブロードで、上記ポルフィリン系物質の光励起波長を十分に包含するものである。すなわち、観察された音響化学的生物活性は、ソノルミネッセンスにより光化学的に発生したものであるという仮説が考えられる。このほか、音響キャビテーション気泡が圧壊するとき発生する数千度のホットスポットまたはその近傍において、これらポルフィリン系物質が熱励起されるといふ説、あるいは、音響キャビテーション気泡崩壊により発生する活性酸素の反応をこれらポルフィリン系物質が触媒しているなどの説が考えられる。このメカニズムの解明には、さらなる研究が必要である。

(2)の音響キャビテーション促進作用を持つ物質の探索は、進行波音場において第2高調波重畳法を用いて行うこ

とができる。図8は、図5と同様な超音波照射系により、マウスの肝臓組織に対して第2高調波を重畳した集束超音波を照射し、超音波フォーカスに対応する組織ダメージを形成するのに必要な、基本波(0.5 MHz)と第2高調波(1 MHz)の超音波強度の組合せを調べたものである[21]。1点がマウス3匹の実験結果を表わし、3匹のうち組織ダメージの観察された匹数に比例する面積を黒く塗りつぶして表現されている。

基本波と第2高調波の相乗効果は、投与物質のない場合にも見られるが、キサンテン系物質であるエリスロシン投与により、極めて顕著に現われている。エリスロシン投与下で3匹ともにダメージの形成される強度は、単一周波数の場合 12 W/cm²以上であるが、基本波に第2高調波を強度比1:1で重畳すると、合計わずか2 W/cm²まで低下する。このエリスロシンは図9(a)に示した化学構造を持つが、このような効果は、図9(b)にその化学構造を示したローズベンガルなど、ある種のキサンテン系物質に共通して見ることができる。これらのキサンテン系物質には、泡沫を消えにくくする作用があるが、これが、第2高調波重畳法と協調的に働き、キャビテーション閾値を1桁以上も低減することにつながっている可能性がある。

これらのキサンテン系物質は、(1)の音響化学的抗腫瘍活性も有していることが、懸濁した腫瘍細胞を定在波音場において超音波照射する実験により確かめられている[22]。ところが、これらのキサンテン系物質は、強い親水性を持つが、親油性が弱く、(3)の腫瘍集積性を持たない。そこで、図9(c)に示すように、ローズベンガルにアルキル基の側鎖を付加して親油性を与え、両親媒性とすることを試みた[23]。側鎖の長さを最適化した結果、側鎖の炭素数が10を越えたところで、腫瘍集積性が見られるようになった。これにより、(1)(2)(3)すべての特性を持つ、音響化学療法にとって理想的な物質を得ることができた。

この腫瘍集積性ローズベンガル誘導体と第2高調波重畳法を用い、集束進行波を用いて、マウス皮下腫瘍を治療する実験を行った。腫瘍集積性ローズベンガル誘導体の投与は、基本波(0.5 MHz)に第2高調波(1 MHz)を重畳し

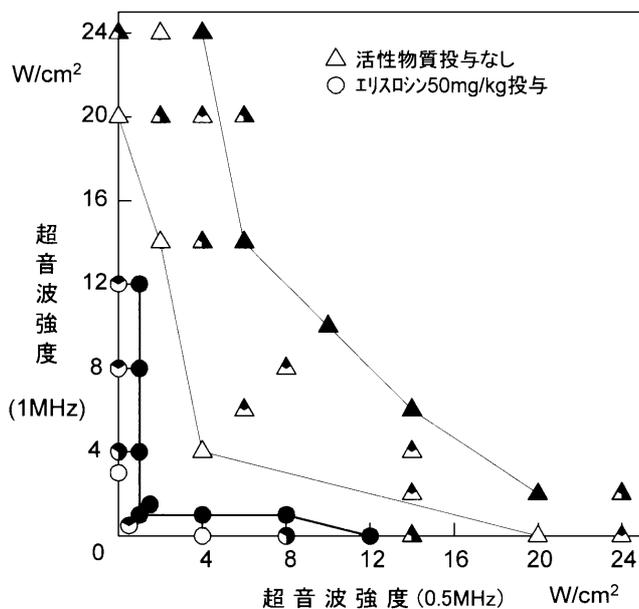


図8 第2高調波重畳法とエリスロシンによる生体組織中キャビテーション閾値の低減

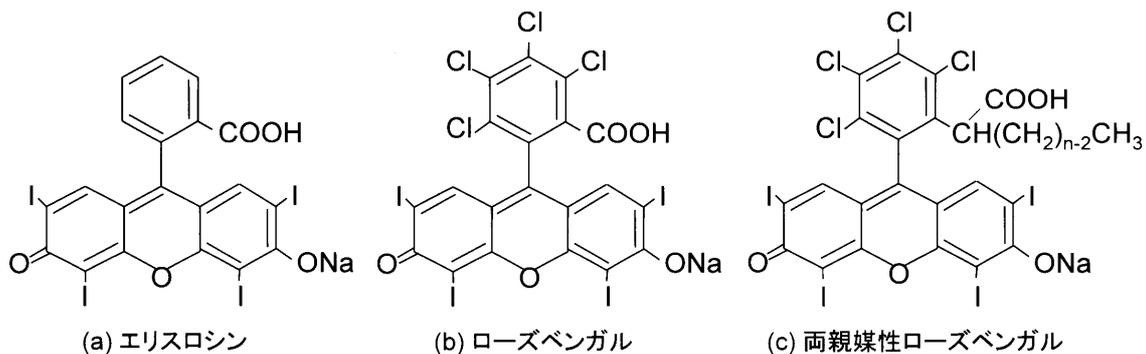


図9 生体組織中キャビテーション閾値を低減するキサンテン系物質の化学構造



(a) 両親媒性ローズベンガル投与

(b) 投与なし

図10 第2高調波重畳法と腫瘍集積性ローズベンガル誘導体による音響化学的治療の効果

た集束超音波を照射する24時間前に行った。照射1週間後の腫瘍の外観写真を図10に示す。超音波照射のみの腫瘍に対し、腫瘍集積性ローズベンガル誘導体投与の後超音波照射した腫瘍では、集束超音波の通過経路にあった腫瘍組織が脱落している。

5. む す び

音響キャビテーション生成に適した第2高調波重畳音場と、音響化学的抗腫瘍活性・腫瘍集積性・音響キャビテーション促進作用を持つ物質とを組み合わせることににより、音響化学効果を利用した腫瘍が可能となることを、基礎実験および動物実験により示すことができた。このようなアプローチによれば、

- 1) 集束超音波音場による幾何学的選択性と、音響化学的抗腫瘍活性物質の腫瘍選択性による相乗的選択性に基づく、高い安全性
- 2) 音響化学的抗腫瘍活性物質による腫瘍の超音波増感効果に基づく、高い治療スループット

を両立する治療法の実現が期待される。

謝辞 本稿にて紹介した実験結果は、筆者が日立製作所中央研究所在籍中に、同研究所の川畑健一主任研究員、佐々木一昭主任研究員、杉田奈巳研究員に加え、東邦大学薬学部弓田長彦助手らとともに得たものです。彼ら共同研究者に感謝します。また、その一部は、1998年から2003年にかけてNEDO医療福祉機器技術開発プロジェクトとして推進した超音波治療システム研究開発プロジェクトにおいて得られたものです。

文 献

1. Lynn LG, Zwemer RL, Chick AJ: A new method for the generation and use of focused ultrasound in experimental biology. *J Gen Physiol.* **26**: 179-193, 1942.
2. Fry WJ, Barnard JW, Fry FJ: Ultrasonically produced localized selective lesions in the central nervous system. *Am J Phys Med.* **34**: 413-423, 1955.
3. Meyers R, Fry WJ, Fry FJ: Early experiences with ultrasonic irradiation of the pallidofugal and nigral complexes in hyperkinetic and hypertonic disorders. *J Neurosurg.* **16**: 32-54, 1959.
4. Oka M: *Clin All-Round.* **13**: 1514-1523, 1964.
5. Lele P: *Physical Aspect of Hyperthermia.* American Institute of Physics, New York, 1982, pp. 393-440.
6. Foster RS, Bihle R, Sanghvi NT, Fry FJ, Donohue JP: High-intensity focused ultrasound in the treatment of prostatic disease. *Eur Urol.* **23** (Suppl 1): 29-33, 1993.
7. Tachibana K: Enhancement of fibrinolysis with ultrasound energy. *J Vasc Interv Radiol.* **3**: 299-303, 1992.
8. Akiyama M, Ishibashi T, Yamada T, Furuhashi H: Low-frequency ultrasound penetrates the cranium and enhances thrombolysis in vitro. *Neurosurgery.* **43**: 828-832, 1998.
9. Alexandrov AV, Demchuk AM, Felberg RA, Christou I, Barber PA, Burgin WS, Malkoff M, Wojner AW, Grotta JC: High rate of complete recanalization and dramatic clinical recovery during tPA infusion when continuously monitored with 2-MHz transcranial doppler monitoring. *Stroke.* **31**: 610-614, 2000.
10. Kim HJ, Greenleaf JF, Kinnick RR, Bronk JT, Bolander ME: Ultrasound-mediated transfection of mammalian cells. *Hum Gene Ther.* **7**: 1339-1346, 1996.
11. Umemura S, Kawabata K, Hashiba K: Enhancement of ultrasonic absorption by microbubbles for therapeutic application. *Proc of 2001 IEEE Ultrasonics Symp.* IEEE, New York, 2001, pp. 1311-1314.
12. Umemura S, Yumita N, Nishigaki R, Umemura K: Sonochemical activation of hemetoporphyrin: a potential modality of cancer treatment. *Proc of 1989 IEEE Ultrasonics Symp.* IEEE, New York, 1989, pp. 955-960.
13. Kawabata K, Umemura S: Use of second-harmonic superimposition to induce chemical effects of ultrasound. *J Phys Chem.* **100**: 18784-18789, 1996.
14. Yumita N, Nishigaki R, Umemura K, Umemura S: Hemetoporphyrin as a sensitizer of cell-damaging effect of ultrasound. *Jpn J Cancer Res.* **80**: 219-222, 1989.
15. Umemura S, Yumita N, Nishigaki R: Enhancement of ultrasonically induced cell damage by a gallium-porphyrin complex, ATX-70. *Jpn J Cancer Res.* **84**: 582-588, 1993.
16. Umemura S, Yumita N, Nishigaki R, Umemura K: Mechanism of cell damage by ultrasound in combination with hemetoporphyrin. *Jpn J Cancer Res.* **81**: 962-966, 1990.
17. Sasaki K, Kawabata K, Yumita N, Umemura S: Sonodynamic treatment of murine tumor through second-harmonic superimposition. *Ultrasound Med Biol.* **30**: 1233-1238, 2004.
18. Miyoshi N, Misik V, Fukuda M, Riesz P: Effect of gallium-porphyrin analogue ATX-70 on nitroxide formation from a cyclic secondary amine by ultrasound: on the mechanism of sonodynamic activation. *Radiat Res.* **143**: 194-202, 1995.
19. Uchida T, Tachibana K, Hisano S, Morioka E: Elimination of adult T cell leukemia cells by ultrasound in the presence of porfimer sodium. *Anticancer Drugs.* **8**: 329-335, 1997.
20. Arakawa K, Hagiwara K, Kusano H, Yoneyama S, Kurita

1. Lynn LG, Zwemer RL, Chick AJ: A new method for the

- A, Arai T, Kikuchi M, Sakata I, Umenura S, Ohsuzu F: Sonodynamic therapy decreased neointimal hyperplasia after stenting in the rabbit iliac artery. *Circulation*. **105**: 149-151, 2002.
21. Umemura S, Kawabata K, Sasaki K: In vitro and in vivo enhancement of sonodynamically active cavitation by second-harmonic superimposition. *J Acous Soc Am*. **101**: 569-577, 1997.
22. Umemura S, Yumita N, Umemura K, Nishigaki R: Sonodynamically induced effect of rose bengal on isolated sarcoma 180 cells. *Cancer Chemother Pharmacol*. **43**: 389-393, 1999.
23. Kawabata K, Sugita N, Sasaki K, Umemura S: Rose bengal derivatives for sonodynamic treatment. *Proc of 17th Int Congre Acoust*, 2001, p. 367.
-

梅村 晋一郎 (うめむら しんいちろう)

1980年東京大学大学院博士課程修了。工学博士。同年日立製作所入社，中央研究所配属。1986～87年イリノイ大学Bioacoustics研究所客員准教授。1989年日立製作所中央研究所主任研究員。1991年同基礎研究所主任研究員。1997年同中央研究所主管研究員。1998～2003年NEDOプロジェクト「超音波治療システムの開発」を責任者として推進。2000年IEEE Fellow。2005年京都大学医学部保健学科教授。

